

# Le réseau des Centres de Ressources Biologiques Humains

## Une infrastructure essentielle pour la recherche biomédicale en Europe

Bruno Clément,<sup>1</sup> Jean-Alexis Grimaud,<sup>2</sup> Jean-François Deleuze,<sup>3</sup> Eric Postaire<sup>4</sup> et les participants à la Table Ronde n° 3 de Giens XX\*

1 INSERM-Transfert, Paris, France

2 Université Paris VI, CNRS UMR N°7623, Paris, France

3 Sanofi-Aventis, Evry, France

4 INSERM – Direction de l'Animation et des Partenariats Scientifiques, Paris, France

### Résumé

Les découvertes de cibles thérapeutiques et d'outils diagnostiques nouveaux sont aujourd'hui le fruit du développement considérable de la biologie cellulaire et moléculaire et des biotechnologies. Après le séquençage du génome humain, la pertinence des données obtenues par les techniques à haut débit, notamment celles issues de la génomique et de la protéomique, dépend en premier lieu de l'assurance-qualité et de la traçabilité du matériel biologique à partir duquel sont effectuées les recherches, ainsi que des annotations qui qualifient les échantillons. Les Centres de Ressources Biologiques, qui incluent les biobanques, les cryobanques et les tumorothèques sont donc des infrastructures essentielles pour la découverte d'outils innovants pour la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies, et la mise au point de nouveaux médicaments. La constitution d'un réseau de Centres de Ressources Biologiques Humains sur des bases éthiques et juridiques harmonisées constitue aujourd'hui un enjeu majeur pour le développement de la recherche médicale en Europe.

**Mots clés :** biotechnologie, ressources biologiques, médicament, diagnostic

Le nouvel environnement scientifique, technologique et économique conduit les acteurs de la recherche à établir des collaborations renforcées avec leurs partenaires académiques et industriels de la recherche fondamentale et de la recherche clinique. Le séquençage du génome, conjugué à l'avènement de la biologie à grande échelle a en effet ouvert des voies de recherche qui nécessitent de redéfinir les partenariats et qui placent le patient au cœur de l'innovation thérapeutique. C'est dans ce contexte que se situe la création d'un réseau de Centres de Ressources Biologiques Humains (CRB-H).

Les technologies à haut débit ont la capacité de générer de grandes quantités de données dont la qualité et la pertinence dépendent du matériel biologique analysé ainsi que des informations qui lui sont attachées. Dans le continuum qui va de la recherche au développement, les échantillons biologiques humains annotés et leurs produits dérivés (acides nucléiques, protéines, anticorps ...) permettent d'identifier et de valider des cibles théra-

peutiques, de proposer des candidats médicaments et d'identifier des biomarqueurs essentiels aux étapes de validation en phases précliniques et cliniques. L'assurance-qualité appliquée à la collecte, la transformation, le stockage et l'accès aux échantillons biologiques devient donc un enjeu majeur, scientifique, économique et éthique. La déclaration internationale de l'UNESCO (United Nations Educational Scientific and Cultural Organization) sur les données génétiques humaines adoptées à Paris le 8 octobre 2003, qui complète la Déclaration sur le génome adoptée par les Nations Unies en 1998 définit les conditions d'accès aux collections biologiques selon les fondements universels du respect de la personne et du partage des bienfaits.<sup>[1]</sup>

### 1. Définition

Selon la définition de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques),<sup>[2]</sup> « Les CRB sont un élément essentiel de l'infrastructure sur laquelle s'appuient les

\* Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

biotechnologies. Ce sont des centres de ressources spécialisées qui acquièrent, valident, étudient et distribuent des collections d'organismes cultivables (cellules microbiennes, végétales, animales et humaines ...), des parties répliquables de ces organismes (génomés, plasmides, banques d'ADNc [acide désoxyribonucléique complémentaire] ...) et d'organismes viables mais non encore cultivables. Les CRB peuvent aussi détenir des échantillons biologiques non renouvelables : tissus, fragments de tissus, sérums. La plupart des CRB maintiennent des bases de données qui sont accessibles aux utilisateurs potentiels. Les CRB peuvent être également fournisseurs d'accès à des outils de traitement des données et à des bases de données qui contiennent des informations moléculaires et physiologiques pertinentes pour les collections. ».

Les CRB incluent donc des :

- *sites de travail et de service*, constitués des collections qui répondent à des objectifs de recherche pour des projets définis, propres aux institutions publiques ou privées qui les dirigent. Les CRB-H sont soit plurithématiques, par exemple dans des centres de soins pour accueillir l'ensemble des collections du site ; soit monothématiques, autour d'une pathologie ou d'un organe donné. Les collections sont rendues accessibles à l'ensemble de la communauté scientifique internationale. Lorsque cela est possible (acides nucléiques, micro-organismes, lignées cellulaires ...), la duplication d'un site à un autre site miroir assure la disponibilité permanente et la conservation du matériel et des informations qui lui sont liées ;
- *sites conservatoires*, constitués de collections patrimoniales de référence (cryobanques, duplicata d'acides nucléiques, tissus ou cellules de maladies rares, tumorothèques ...) qui ne sont pas obligatoirement rattachées à des projets scientifiques et/ou industriels immédiats, mais dont la qualité et la rareté justifient leur pérennité et une transmission aux générations futures.

## 2. Objectifs

Les CRB permettent :

- la *conservation* des ressources biologiques humaines et leur mise à disposition pour la recherche et le développement en santé. Les CRB-H contiennent des échantillons biologiques et des annotations biologiques et cliniques relatives au patient et à l'échantillon dont l'assurance-qualité et la traçabilité sont garanties ;
- le *développement des biotechnologies* : la recherche biologique et médicale à grande échelle produit (i) de grandes quantités d'informations qui sont validées à partir d'échantillons

biologiques de qualité, parfaitement annotés ; (ii) une grande diversité de nouvelles entités génétiques nécessaires à la recherche : vecteurs plasmidiques, micro-organismes, cellules et animaux modèles génétiquement modifiés, acides nucléiques, banques de chromosomes ... ;

- les *échanges internationaux* d'échantillons biologiques dans la transparence et le respect des engagements juridiques, réglementaires et éthiques.

## 3. Etat des lieux

L'identification des collections existantes selon des critères d'assurance-qualité et traçabilité qui répondent au cahier des charges établis par le « Comité Consultatif des Ressources Biologiques »<sup>[3]</sup> a été effectuée par appels à propositions conjoints entre le Ministère de la Recherche et les grands organismes de recherche.<sup>[4]</sup>

L'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) dispose depuis 2001 d'un « Comité de pilotage des ressources biologiques humaines » dont la mission est : d'évaluer les projets ; d'animer le réseau français des CRB-H (séminaires, formations, groupes de travail ...) ; de contribuer à la création du cahier des charges des futurs CRB européens : harmonisation des procédures et des pratiques, mise en place de l'assurance-qualité, rédaction de documents supports ... ; d'accompagner la future certification des collections. La reconnaissance des tumorothèques, réunies dans les Cancéropôles est une action synergique à celle entreprise par l'INSERM. L'étape en cours est l'accession de toutes ces collections à des normes internationales ISO (International Organization for Standardization), par création de référentiels et évaluation par des organismes *ad hoc*.

Récemment, un ensemble de dispositifs a considérablement clarifié les voies d'utilisation des échantillons biologiques humains aux fins de recherche : les lois relatives au droit des malades, à la bioéthique et à la politique de santé publique<sup>[5]</sup> encadrent les activités de collecte, de conservation et de cession des échantillons biologiques d'origine humaine. Le dispositif réglementaire de déclaration de collecte et d'autorisation des activités de conservation et de cession est unique en Europe. Il constitue une réelle avancée pour le développement des biotechnologies de la santé et contribue à l'attractivité de la France pour l'industrie du médicament.

A la demande de l'OCDE, la France a mis en place un secrétariat international des CRB, dont la mission est de créer un « réseau global des CRB » et d'élaborer un système d'agrément des CRB. Ce secrétariat répond à des critères internationaux et permet de favoriser les liens et les échanges internationaux entre les CRB et propose une coordination des normes et règlements.

La mise à disposition de collections biologiques dont l'assurance-qualité et la traçabilité sont garanties est un préalable à une Recherche et Développement qui vont conditionner le développement des biotechnologies et des industries du médicament. Plus que la séquence génique ou l'identification des produits de gène, c'est en effet la description et la validation de la ou des fonctions biologiques et de leur utilisation qui garantissent une protection de la découverte et de la propriété intellectuelle.

## 4. Recommandations

### 4.1 Consentement

Les échantillons biologiques sont obtenus dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du patient ou dans celui d'une recherche clinique. Au cœur de l'accès à l'échantillon se situe donc le consentement du patient. Le consentement est obtenu par le médecin après information claire et loyale : il est préalable, libre, éclairé et exprès, sans tentative de persuasion par un gain pécuniaire ou un autre avantage personnel. Le patient consent à ce que l'échantillon soit utilisé dans le cadre d'un programme de recherche, lequel peut être constitué de plusieurs projets spécifiques. Le patient est informé d'une possible valorisation, scientifique et commerciale des résultats de la recherche. Une traçabilité est maintenue pour un retour possible au patient d'informations pertinentes, générées par l'activité de recherche. Les modalités d'adhésion du patient à l'usage des échantillons pour un programme de recherche qui concerne sa maladie doivent être approfondies en dégagant un cadre pédagogique avec l'aide des associations de malade. Les associations de malade et les Comités de Protection des Personnes (CPP) participent à la rédaction des documents d'information et de consentement. Il est souhaité qu'une réflexion s'engage sur l'utilisation des échantillons biologiques en fin de programme pour des recherches non prévues initialement, avec anonymisation secondaire et consentement du patient hors programme spécifique.

### 4.2 Activité de collecte, de conservation et d'accès aux échantillons

Les collections sont placées, pour un site donné, sous la responsabilité d'un organisme ou d'une entité unique, nécessitant une convention entre plusieurs partenaires si nécessaire. L'activité du conservateur est évaluée *a priori* et *a posteriori*. L'organisme responsable s'engage à fournir et à maintenir les moyens humains et financiers nécessaires à cette activité. Le projet de collecte et de conservation est soumis aux différentes autorités compétentes dans un dossier unique. Les comités *ad hoc* (par exemple : Ministère de la Recherche, CPP ...) ont une gestion har-

monisée des demandes et comportent en leurs seins au moins une personne qualifiée dans le domaine des collections biologiques. Une incitation – y compris financière – à la professionnalisation de l'activité de collecte est entreprise par les organismes responsables et les Ministères concernés : Recherche, Industrie, Santé. La gestion et la pérennité des collections patrimoniales doivent être considérées, avec des mécanismes spécifiques d'évaluation et de financement. Les échantillons sont accessibles aux différents partenaires publics ou privés selon des modalités définies par convention ou contrat de transfert de matériel biologique qui fixent les relations entre les différents intervenants et identifient les responsabilités de chacune des parties.

### 4.3 Prolongement des actions

La France, chef de file des actions « Collections biologiques » à l'UNESCO et « CRB » à l'OCDE est en capacité de proposer aux instances européennes la mise en place d'un instrument réglementaire adapté pour l'harmonisation au sein de l'Union Européenne. Au plan national, la rédaction d'un référentiel placera la France en position favorable pour proposer une norme internationale spécifique. La pérennisation des actions incitatives menées par le Ministère de la Recherche, le Ministère de la Santé et l'INSERM passe par un élargissement des acteurs : collectivités locales et régionales, industrie pharmaceutique, sociétés de biotechnologie. Plusieurs actions ciblées sont encore nécessaires : gestion informatique des données et de la traçabilité, standardisation des annotations (thésaurus), création d'une charte de cession des échantillons, échange sécurisé des informations, amélioration des techniques de stockage, optimisation des échantillons en quantité finie (par exemple, microdissection des tumeurs). Une action forte doit être engagée au niveau européen pour établir un réseau de CRB-H sur des bases juridiques harmonisées et dans des domaines prioritaires, en particulier : maladies rares et tumeurs.

## 5. Conclusion

La France et l'Europe sont face à un enjeu majeur, être moteur dans la création d'un réseau mondial des CRB qui offre une position clé pour l'engagement de négociations pour l'harmonisation des conventions qui devront régir les échanges internationaux d'échantillons biologiques. La coordination des actions menées dans la plupart des pays européens est indispensable pour répondre aux besoins croissants d'échanges avec les autres partenaires, en particulier ceux d'Amérique, d'Asie et les pays émergents, dans le respect des engagements éthiques et économiques. La mise en réseau des CRB-H représente donc un élément essentiel pour l'attractivité des pays de l'Union Euro-

péenne, pour la recherche médicale et la découverte de médicaments et d'outils diagnostiques nouveaux.

### Participants

I. Barilero (Johnson & Johnson, UK), L. Becquemont (CHU, Le Kremlin-Bicêtre), P.-H. Bertoye (Afssaps, Paris), M.-J. Bonnavita (APHM, Marseille), G. Bricca (Faculté de Médecine, Lyon), B. Clément (INSERM-Transfert, Paris), J.-F. Deleuze (Sanofi-Aventis, Paris), D. Deplanque (Faculté de Médecine, Lille), I. Desbois (EFS, Tours), Y. Deugnier (CIC-CRB, Rennes), J.-H. Di Donato (AFM, Evry), J.-A. Grimaud (Ministère de la Recherche, Paris), J. Haiech (Faculté de Pharmacie, Strasbourg), C. Lassale (LEEM, Paris), J.-M. Laurent-Vo (DGS, Paris), C. Libersa (Faculté de Médecine, Lille), G. Paintaud (CHU, Tours), D. Pinard-Duchamp (DAPS, INSERM, Paris), P.-F. Plouin (HEGP, Paris), E. Postaire (DAPS, INSERM, Paris), S. Ravoire (Lilly, Suresnes), L. Réchaussat (DSI, INSERM, Paris), J.-C. Reynier (APHM, Marseille), P. Vella (Afssaps, Paris).

### Références

1. Déclaration internationale sur les données génétiques humaines : conférence générale de l'UNESCO, 32<sup>ème</sup> session. Paris, 8 octobre 2003 [online]. Available from URL: <http://www.unesco.org/confgen/2003/genetic/fr> [Accessed 2005 Jul 27]
2. Les centres de ressources biologiques : fondement du développement des sciences de la vie des biotechnologies. Paris: OECD, 2001 [online]. Available from URL: <http://www.oecd.org/databasecd/55/48/2487422.pdf> [Accessed 2005 Jul 27]
3. Installation du comité consultatif des ressources biologiques. Discours de M. Roger-Gérard Schwartzberg, ministre de la Recherche. Paris, le 22 février 2001 [online]. Available from URL: <http://www.recherche.gouv.fr/discours/2001/ccrbiod.htm> [Accessed 2005 Jun 16]
4. Comité consultatif des ressources biologiques [online]. Available from URL: <http://www.crb-france.org> [Accessed 2005 Jun 16]
5. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative au droit des malades ; Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique ; Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ; Loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel [online]. Available from URL: <http://www.legifrance.gouv.fr> [Accessed 2005 Jun 16]

---

Correspondance et offprints : *Bruno Clément*, Université de Rennes I, Faculté de Médecine et Pharmacie, 2 avenue Léon Bernard, INSERM U-620, Rennes, France.  
E-mail : [bruno.clement@rennes.inserm.fr](mailto:bruno.clement@rennes.inserm.fr)